

· 综述 ·

增殖细胞核抗原 Ki67 与乳腺癌新辅助化疗疗效及预后关系的研究进展

刘皓希 杨新华 李世超

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,按照 WHO 公布的调查数据,2008 年全球乳腺癌新发病例数为 1 383 500, 占有所有新发恶性肿瘤数的 23%, 病死人数为 458 400, 占当时全球总肿瘤病死总人数的 14%^[1]。化疗在乳腺癌的治疗中起着至关重要的作用。牛津大学的一篇荟萃分析对比了早期乳腺癌患者应用不同化疗方案的疗效, 结果显示: 使用蒽环类为主的第二代化疗药物能使患者的肿瘤相关性病死率降低 36%, 10 年总生存率提高 5%^[2]; 而使用紫杉醇为主的第三代化疗药物者, 较之仅使用第二代化疗药物者 10 年生存率可额外提高 1%~3%^[2]。但是, 一部分患者化疗疗效不佳, 甚至存在原发性耐药。化疗是一种对身体正常功能有着巨大影响的治疗, 无效的化疗不仅会产生不良反应, 而且还延误患者的治疗, 影响患者的预后。寻找能够预测乳腺癌化疗效果和预后的指标, 是近年来乳腺癌研究的热点之一。增殖细胞核抗原 Ki67 是一种核蛋白, 表达在除 G₀ 期之外的各个细胞周期时相中。Ki67 的表达水平可以量化乳腺癌细胞的增殖活性^[3], 近 20 年来被作为一种乳腺癌预后及治疗效果预测因子而被广泛研究。笔者将综合国内外相关文献, 对 Ki67 与乳腺癌新辅助化疗疗效及预后的关系作一综述。

1 Ki67 概述

20 世纪 80 年代初期, Gerdes 等^[4]使用鼠源性单克隆抗体检测霍奇金淋巴瘤细胞系的一个核抗原时发现了一种新的核蛋白, 这种蛋白仅仅表达在增殖的细胞中, 在静止期的细胞中不表达。在增殖期间的皮质滤泡生发细胞、胸腺皮质细胞、胃肠道黏膜细胞和未分化的精原细胞中, 均可以

用免疫组织化学方法检测到该种蛋白。故 Gerdes 等^[4]认为该种蛋白与细胞增殖有关, 并将其命名为 Ki67 (Ki 表示 Gerdes 所在的 Kiel 大学, 67 是抗原在 96 孔板中对应的编号)。

Ki67 蛋白由位于 10 号染色体的 Ki67 基因编码, 该基因全长 29 965 bp, 包括了一个由 74 个碱基构成的 5' 端以及 264 个碱基构成的 3' 端。这个基因由 15 个外显子 (67~6 845 bp) 以及 14 个内含子 (87~3 569 bp) 构成, 13 号外显子位于 Ki67 基因的中心部分, 包含了全长 366 bp 的同源序列^[5]。Ki67 蛋白主要表达在核仁皮质中浓聚的纤维复合物中, 在有丝分裂时, 它和浓聚的染色体相互联系^[6]。在所有细胞的各个细胞周期中, Ki67 蛋白的半衰期均为 1~1.5 h^[7]。在不同的细胞周期时相中, Ki67 的表达是不相同的, 其主要表达于 G₁、S、G₂ 和 M 期, 但在 G₀ 期不表达。在 G₁ 和 S 期, Ki67 的表达水平很低; 在 M 期, 其表达量达到高峰, 在 M 期后, 表达量明显减少^[8]。

乳腺癌组织中 Ki67 的高表达与绝经状态、肿瘤大小、组织学分级、淋巴结转移、淋巴管及脉管浸润相关^[9]。正常乳腺组织内的 Ki67 表达水平很低, 小于 3%^[10]。在正常的人类乳腺上皮细胞中, Ki67 仅仅表达在 ER 阴性细胞中, 在 ER 阳性的细胞中不表达; 而在恶性肿瘤细胞中, ER 和 Ki67 则可以表达在同一细胞中, 并不出现这种 ER 与 Ki67 分离表达的情况^[11]。约 40% 的 DCIS Ki67 呈高表达, 并且, Ki67 的表达与肿瘤级别、粉刺样坏死及微浸润呈正相关^[12]。在富含脂质以及皮肤腺来源的乳腺癌中, Ki67 的表达很高^[13], 但是在浸润性小叶癌中, Ki67 的表达往往只有 5%~15%, 这在一定程度上可以解释小叶癌进展相对缓慢的生物学特性^[14]。Wang 等^[15]报道, 在 918 例乳腺癌患者中, 三阴性乳腺癌 Ki67 表达的均值 (47.40%) 远远高于非三阴性乳腺癌

(24.79%)。

目前,检测 Ki67 表达方法有两种。一种是通过半定量 PCR 测定 Ki67 (MKi67) mRNA 的表达,一种是通过免疫组织化学测定 Ki67 蛋白的表达。Yamamoto 等^[16]在 203 例乳腺癌标本中,比较了半定量 PCR 测定 Ki67 (MKi67) mRNA 表达量与免疫组织化学测定 Ki67 蛋白表达量的相关性,指出两种检测手段得出的表达量存在有统计意义的相关性,尽管这种相关性不大。

临床上主要采用免疫组织化学测定 Ki67 的表达。关于 Ki67 表达量分类的标准以前不够统一,一般是以 Ki67 大于 30% 判为阳性。在 2011 年 St. Gallen 早期乳腺癌国际专家共识中, Ki67 表达量 14% 被正式作为区分 luminal A 与 luminal B 型的标准,目前国际上多用此标准^[17]。同时,这个标准在一定程度上也被作为是否选择化疗的参考因素。

2 Ki67 与新辅助化疗的关系

新辅助化疗较之传统的术后化疗,有术前降期、降低手术难度、提高保留乳房成功率和了解患者化疗敏感性的优势,目前在中、晚期乳腺癌的治疗中已愈发占据主导地位。

术前化疗后的病理情况可以对患者的预后作出很好的预测。如果术前化疗能够达到 pCR,那么患者的 5 年无瘤生存率将达到或超过 90%;如果未达到 pCR,那么患者的 5 年无瘤生存率在 50%~70%^[18]。虽然各种分子亚型乳腺癌的 pCR 率各不相同^[19],但是,无论是否达到 pCR,新辅助化疗后肿瘤组织的病理学变化均可间接预测患者的预后^[20]。然而,近年来这种观点在一定程度上受到了挑战,特别是对 luminal A 型的患者。已有研究表明, luminal A 型患者新辅助化疗疗效与预后关系不大^[21]。von Minckwitz 等^[19]认为,在 luminal A 型和 HER-2 阳性的患者中,是否达到 pCR 并不那么重要,至少在 luminal 型乳腺癌中,不能把 pCR 作为术前化疗所追求的唯一目标。其原因可能是, luminal 型的乳腺癌受雌激素的调控,有着相对较缓慢的生物学进展,长期的 DFS 和 OS 本来就较高,且除了化疗外,内分泌治疗也能取得很好的治疗效果,故虽然化疗未达到 pCR,但由于实施了手术,再加上内分泌治疗的支持,使得术前化疗是否达到 pCR 对预后的影响并不大。

所以,对于化疗效果的评价,除了用 pCR 率外,还可使用新的评价指标,如肿瘤浸润淋巴细胞^[22]、化疗后 Ki67 的表达水平^[23]等。

较之化疗前 Ki67 的表达,化疗后 Ki67 的表达似乎对预后更具有重要意义。化疗后 Ki67 的绝对值相对于化疗前后 Ki67 表达变化的差值对于预后的作用更大,就算经过化疗, Ki67 表达降低很多,但是化疗后 Ki67 的绝对值仍然很高,那么往往提示肿瘤复发的风险很高^[24]。

Horimoto 等^[25]报道,在 108 位经 FEC(5-氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺)序贯 T(多西他赛)方案术前化疗的乳腺癌患者中,术前化疗后患者的 pCR 率为 10%,并且,达到 pCR 的患者,其 Ki67 表达均值为 43%,而未达到 pCR 的患者,其 Ki67 表达均值为 33.6%。中位随访 58 个月时, pCR 者与非 pCR 者的 5 年 DFS 分别为 100% 和 78.1%,总生存率分别为 100% 和 87.7%。而在其他几项试验中, luminal 型患者的 pCR 率为 6%~11%^[26-27]。其他一些研究也表明,在 luminal 型乳腺癌患者中,化疗前 Ki67 表达越高,患者的 pCR 率越高,化疗效果也越好^[28]。

相对于 luminal 型乳腺癌,在其他类型的乳腺癌中, Ki67 对术前化疗的效果以及预后的意义则存在较大的争议。Tan 等^[29]报道,在入组 183 例 ER 阴性乳腺癌患者(HER-2 阳性乳腺癌 122 例,三阴性乳腺癌 61 例)的研究中,如果化疗前 Ki67 >30%, pCR 率会达到 22%,而化疗后 Ki67 呈高表达的患者, DFS 率更低,但是整体的 OS 并不受 Ki67 的影响。Sueta 等^[28]则认为,在 HER-2 阳性及三阴性乳腺癌患者中, Ki67 的表达对术前化疗的 pCR 率无影响。Niikura 等^[30]对 716 例 ER 阴性乳腺癌进行研究后发现, Ki67 与患者的生存率没有明显关系。还有研究者认为,在 ER/PR 阳性且 HER-2 阳性的患者以及三阴性乳腺癌患者中, Ki67 表达对于预测 pCR 没有价值^[31]。

3 Ki67 与预后的关系

Perou 等^[32]按照乳腺癌受体(ER、PR、HER-2、Ki67 等)的表达情况将乳腺癌分为不同亚型,即 luminal 亚型(ER 和/或 PR 阳性、HER-2 阴性)、HER-2 阳性亚型(ER 和 PR 阴性, HER-2 阳性)、Basal-like 亚型(ER 和 PR 阴性, HER-2 阴性)。其中,根据 Ki67 表达的不同, luminal 亚型又分为

luminal A 和 luminal B 型。

对于未经过化疗的患者,化疗前 Ki67 过表达、ER/PR 阴性、HER-2 阳性往往提示预后不良。而值得注意的是, Ki67 过表达、ER/PR 阴性及 HER-2 阳性表达的患者,往往对于化疗却更加敏感^[33]。

但是,单就 Ki67 而言,其是否能作为一个独立的预后预测因子,目前仍有很大争议。de Azambuja 等^[34]荟萃分析了 29 项关于 OS 和 DFS 的研究,其中 15 项研究针对淋巴结阴性的乳腺癌(3 370 例),8 项研究针对淋巴结阳性的乳腺癌(1 460 例),6 项研究是针对未接受治疗的淋巴结阴性乳腺癌(736 例)。该文作者指出,当 Ki67 高表达时,无论是淋巴结阳性的患者,还是淋巴结阴性的患者,OS 及 DFS 均下降,表明 Ki67 高表达预示着患者预后不良。但是,这项研究仅仅对 Ki67 进行单变量分析,故不能完全说明 Ki67 是一个独立的预后因子。Nishimukai 等^[35]报道:在 327 例接受手术及术后化疗的 luminal 型乳腺癌患者中,化疗前 Ki67 > 15% 者预后较 Ki67 ≤ 15% 者差;无论绝经状态如何, Ki67 对患者的预后均有影响,但是,对绝经后患者的影响要更大一些。Galimberti 等^[36]对 5 262 例未行腋窝淋巴结清扫者进行长期随访后发现,当 Ki67 < 14% 时,腋窝淋巴结复发率为 0.96%,而当 Ki67 > 30% 时,腋窝淋巴结复发率为 4.77%。在转移性乳腺癌中, Ki67 对患者的预后也有一定的预测作用。Falato 等^[37]报道,在 210 例转移性乳腺癌中,当转移灶中 Ki67 mRNA 测定量 ≤ 20% 时,患者的中位生存期为 25 个月,当转移灶中 Ki67 mRNA 测定量 > 20% 时,患者的中位生存期则为 17 个月。

其他一些大样本量的研究却并不支持 Ki67 作为乳腺癌预后因子的观点。ABCSC6 试验纳入了 378 例早期乳腺癌患者,结果显示,较之肿瘤大小和淋巴结状况, Ki67 并不能提供额外的预后信息^[38]。在另一些提出 Ki67 对预后有影响的研究文献中,其差异也非常的小。例如:在 BIG1-98 临床试验中,使用内分泌治疗的乳腺癌患者,其高 Ki67 者与低 Ki67 者的 4 年无瘤生存率也只相差 3%^[39]。而董欢等^[40]在 251 例经过手术以及术后化疗的乳腺癌患者中,发现 Ki67 > 50% 者的预后与 Ki67 ≤ 50% 者相同($HR = 1.023, 95\% CI: 0.569 \sim 1.841$)。

4 Ki67 临床应用的争议

Ki67 在临床上越来越被重视,应用也越来越广泛。Ki67 的检测一般是通过免疫组织化学方法,其操作简单,花费小,不需要特殊的仪器,在临床上容易推广。目前已经明确, Ki67 对早期的 luminal 型乳腺癌的治疗具有指导作用。但是, Ki67 对其他分子亚型乳腺癌的治疗是否能起到同样的作用,目前仍有争议。

Ki67 在临床上的应用还受到其他因素的影响。首先, Ki67 的检测缺乏分析有效性(analytical validity)。按照 EGAPP (evaluation of genomic applications in practice and prevention) 的定义,所谓分析有效性是指一种检测的可重复性以及结果的精确性^[41]。一些研究已经表明,用肉眼来进行 Ki67 染色结果的判读差异很大,影响结果的可靠性^[42-44]。例如:在一项涉及 8 个实验室的研究中,各个实验室对同一个标本测量的 Ki67 平均值范围在 6% ~ 30%,结果的一致性,即组间相关系数相当低^[42]。Mikami 等^[43]指出,6 位病理学家针对同一标本 Ki67 的判定结果也缺乏一致性,组间相关系数仅为 0.57。Gudlaugsson 等^[44]对 237 个标本进行研究后发现,肉眼判读使 15% 的标本 Ki67 被错误估量,从而导致肿瘤分类错误,而使用数字图像分析技术能显著减少这种测量错误。造成这种情况的原因可能是,乳腺癌为亚克隆细胞构成的集合体,同一肿瘤不同区域取材的标本中,细胞的增殖活性不一样, Ki67 的表达量也不一,同时检测者人为的判读差异也不能忽视。有研究者提出通过指南来标准化 Ki67 的判读,以期减少检测者使用标准的差异^[45]。

总之,目前的研究者倾向于认为, Ki67 过表达与乳腺癌化疗的敏感性相关^[26-27,29],特别是在 luminal 型的乳腺癌中尤为明显,但是化疗前 Ki67 的表达与预后的关系并不密切。而化疗后残余肿瘤组织的 Ki67 表达水平在一定程度上能够反映患者的预后。

5 结语

Ki67 是乳腺癌分型标准中的一个参数,而且 Ki67 的表达与 ER、PR、HER-2 的表达有一定的关联,其表达与乳腺癌预后之间的关系目前仍存在争议,故在判断乳腺癌预后以及决定乳腺癌后续治疗时,应该结合各项指标综合分析。在临床应

用中, Ki67 有其自身的优点, 但也存在着测量误差、可重复性低、判读标准不统一等问题, 从而导致肿瘤分型错误, 进而影响其在临床上的使用。但随着判读标准的规范化, 更先进的检测手段的应用, Ki67 将会在临床实践中发挥更大的作用。

【关键词】 乳腺肿瘤; Ki-67 抗原; 化学疗法, 辅助
【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [2] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome 100,000 women in 123 randomised trials[J]. Lancet, 2012, 379(9814):432-444.
- [3] Pathmanathan N, Balleine RL. Ki67 and proliferation in breast cancer[J]. J Clin Pathol, 2013, 66(6):512-516.
- [4] Gerdes J, Schwab U, Lemke H, et al. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation [J]. Int J Cancer, 1983, 31(1):13-20.
- [5] Schluter C, Duchrow M, Wohlenberg C, et al. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell-cycle-maintaining proteins[J]. J Cell Biol, 1993, 123(3):513-522.
- [6] Isola J, Helin H, Kallioniemi OP. Immunoelectron-microscopic localization of a proliferation-associated antigen Ki67 in MCF-7 cells[J]. Histochem J, 1990, 22(9):498-506.
- [7] Heidebrecht HJ, Buck F, Haas K, et al. Monoclonal antibodies Ki-S3 and Ki-S5 yield new data on the 'Ki67' proteins[J]. Cell Prolif, 1996, 29(7):413-425.
- [8] Beresford MJ, Wilson GD, Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications [J]. Breast Cancer Res, 2006, 8(6):216.
- [9] Spyrtos F, Ferrero-Pois M, Trassard M, et al. Correlation between MIB-1 and other proliferation markers: clinical implications of the MIB-1 cutoff value [J]. Cancer, 2002, 94(8):2151-2159.
- [10] Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2):174-183.
- [11] Clarke RB. Steroid receptors and proliferation in the human breast[J]. Steroids, 2003, 68(10-13):789-794.
- [12] Okumura Y, Yamamoto Y, Zhang Z, et al. Identification of biomarkers in ductal carcinoma in situ of the breast with microinvasion[J]. BMC Cancer, 2008, 8:287.
- [13] Shi P, Wang M, Zhang Q, et al. Lipid-rich carcinoma of the breast. A clinicopathological study of 49 cases [J]. Tumori, 2008, 94(3):342-346.
- [14] Mathieu MC, Rouzier R, Llombart-Cussac A, et al. The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile[J]. Eur J Cancer, 2004, 40(3):342-351.
- [15] Wang B, Wang X, Wang J, et al. Expression of Ki67 and clinicopathological features in breast cancer [J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2014, 36(4):273-275.
- [16] Yamamoto S, Ibusuki M, Yamamoto Y, et al. Clinical relevance of Ki67 gene expression analysis using formalin-fixed paraffin-embedded breast cancer specimens [J]. Breast Cancer, 2013, 20(3):262-270.
- [17] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J]. Ann Oncol, 2011, 22(8):1736-1747.
- [18] Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(13):2019-2027.
- [19] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15):1796-1804.
- [20] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27 [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(5):778-785.
- [21] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [J]. Lancet, 2014, 384(9938):164-172.
- [22] Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, et al. Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicentre study [J]. Ann Oncol, 2014, 25(3):611-618.
- [23] Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumour characteristics [J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(19):1380-1388.
- [24] Lee J, Im YH, Lee SH, et al. Evaluation of ER and Ki-67 proliferation index as prognostic factors for survival following neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin/docetaxel for locally advanced breast cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 61(4):569-577.
- [25] Horimoto Y, Arakawa A, Tanabe M, et al. Ki67 expression and the effect of neo-adjuvant chemotherapy on luminal HER2-negative breast cancer [J]. BMC Cancer, 2014, 14:550.
- [26] Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Chemotherapy is more

- effective in patients with breast cancer Not expressing steroid hormone receptors; a study of preoperative treatment[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(19):6622-6628.
- [27] Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 486.
- [28] Sueta A, Yamamoto Y, Hayashi M, et al. Clinical significance of pretherapeutic Ki67 as a predictive parameter for response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer; is it equally useful across tumor subtypes? [J]. *Surgery*, 2014, 155(5):927-935.
- [29] Tan QX, Qin QH, Yang WP, et al. Prognostic value of Ki67 expression in HR-negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10):6862-6870.
- [30] Niikura N, Masuda S, Kumaki N, et al. Prognostic significance of the Ki67 scoring categories in breast cancer subgroups [J]. *Clin Breast Cancer*, 2014, 14(5):323-329.
- [31] Yoshioka T, Hosoda M, Yamamoto M, et al. Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2015, 22(2):185-191.
- [32] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature*, 2012, 406(6797):747-752.
- [33] Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome [J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(3):406-412.
- [34] de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, et al. Ki67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(10):1504-1513.
- [35] Nishimukai A, Yagi T, Yanai A, et al. High Ki-67 expression and low progesterone receptor expression could independently lead to a worse prognosis for postmenopausal patients with estrogen receptor-positive and HER2-negative breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2015, 15(3):204-211.
- [36] Galimberti V, Manika A, Maisonneuve P, et al. Long-term follow-up of 5262 breast cancer patients with negative sentinel node and no axillary dissection confirms low rate of axillary disease [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(10):1203-1208.
- [37] Falato C, Lorent J, Tani E, et al. Ki67 measured in metastatic tissue and prognosis in patients with advanced breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 147(2):407-414.
- [38] Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(18):6012-6020.
- [39] Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(34):5569-5575.
- [40] 董欢, 林燕苹, 应学翔, 等. Ki67、增殖细胞核抗原在不同分子分型乳腺癌组织中的表达及意义 [J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2013, 7(2):15-20.
- [41] Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer? [J]. *Genet Med*, 2009, 11(1):66-73.
- [42] Polley MY, Leung SC, McShane LM, et al. An international Ki-67 reproductibility study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(24):1897-1906.
- [43] Mikami Y, Ueno T, Yoshimura K, et al. Interobserver concordance of Ki67 labeling index in breast cancer: Japan Breast Cancer Research Group Ki67 ring study [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(11):1539-1543.
- [44] Gudlaugsson E, Skaland I, Janssen EA, et al. Comparison of the effect of different techniques for measurement of Ki67 proliferation on reproducibility and prognosis prediction accuracy in breast cancer [J]. *Histopathology*, 2012, 61(6):1134-1144.
- [45] Laurinavicius A, Plancoulaine B, Laurinaviciene A, et al. A methodology to ensure and improve accuracy of Ki-67 labelling index estimation by automated digital image analysis in breast cancer tissue [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(2):R35.

(收稿日期:2015-05-15)

(本文编辑:罗承丽)

刘皓希, 杨新华, 李世超. 增殖细胞核抗原 Ki67 与乳腺癌新辅助化疗疗效及预后关系的研究进展 [J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2015, 9(3):202-206.